

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juni 2001 (07.06.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/39751 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/48, 9/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11922

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. November 2000 (29.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 58 007.3 2. Dezember 1999 (02.12.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): RÖHM GMBH [DE/DE]; Kirschenallee, 64293
Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETEREIT, Hans-Ulrich [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt

(DE). BECKERT, Thomas [DE/DE]; Carlo-Mieren-
dorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE). ASSMUS,
Manfred [DE/DE]; Erbsengasse 9, 64404 Bickenbach
(DE). HÖSS, Werner [DE/DE]; Hohebergstrasse 43,
63150 Heusenstamm (DE). FUCHS, Wolfgang [DE/DE];
Hauptstrasse 20, 64665 Alsbach (DE). SCHIKOWSKY,
Hartmut [DE/DE]; Karlstrasse 1, 64285 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INJECTION MOLDING METHOD FOR (METH)ACRYLATE COPOLYMERS HAVING TERTIARY AMMONIUM GROUPS

(54) Bezeichnung: SPRITZGUSSVERFAHREN FÜR (METH)ACRYLAT-COPOLYMERE MIT TERTIÄREN AMMONIUM-GRUPPEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing molded bodies by injection molding which comprises the following steps: a) melting a (meth)acrylate copolymer that is composed of 30 to 80 % by weight of radically polymerized C1 to C4 alkyl esters of acrylic or methacrylic acid and 70 to 20 % by weight of (meth)acrylate monomers with a tertiary ammonium group in the alkyl group. The (meth)acrylate copolymer used is present in a mixture with 1 to 70 % by weight of a softener and a desiccating agent in a ratio of 1: 1 to 1: 20 and with 0.05 to 5 % by weight of a mold-release agent. In addition, other conventional additives or adjuvants and optionally a pharmaceutically active substance can be present in the mixture. Before melting, the mixture has a content of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120 °C of more than 0.5 % by weight. In step b), the mixture is degassed in the thermoplastic state at temperatures of at least 120 °C, thereby reducing the content of low-boiling components with a vapor pressure of at least 1.9 bar at 120 °C to not more than 0.5 % by weight. The molten and degassed mixture is c) injected into the mold cavity of an injection mold, the mold cavity having a temperature that is at least 10 °C below the glass transition temperature of the (meth)acrylate copolymer. The molten mixture is then cooled off and the molded body obtained is removed from the mold.

WO 01/39751 A1 (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguss mit den Verfahrensschritten a) Aufschmelzen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, wobei das (Meth)acrylat-Copolymere in Mischung mit 1 bis 70 Gew.-% eines Weichmachers und eines Trockenstellmittels im Verhältnis 1: 1 bis 1: 20 sowie mit 0,05 bis 5 Gew.-% eines Formtrennmittels vorliegt und zusätzlich weitere übliche Additive oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls auch ein pharmazeutischer Wirkstoff in der Mischung enthalten sein können und die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C von über 0,5 Gew.-% aufweist, b) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120 °C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird und c) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasen Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgiesswerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

WO 01/39751 A1



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Spritzgußverfahren für (Meth)acrylat-Copolymere mit tertiären Ammoniumgruppen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß, die Formkörper selbst und deren Verwendung für pharmazeutische Zwecke.

Stand der Technik

US 4 705 695 beschreibt ein Verfahren zum Überziehen von pharmazeutischen Formulierungen mit einem wäßrigen Überzugsmittel enthaltend ein wasserlösliches (Meth)acrylat-Copolymer mit tertiären Aminogruppen sowie ein wasserunlösliches, neutrales Polymer als Binder. Die Löslichkeit des (Meth)acrylat-Copolymers, bestehend z. B. aus gleichen Anteilen Methylmethacrylat und Dimethylaminoethylmethacrylat, wird durch Einrühren in Pulverform mit Partikelgrößen unter 0,25 mm in Wasser unter gleichzeitiger Zugabe einer Säure bewirkt. Als Binder wird ein unlösliches Copolymer, z. B. aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat (70 : 30), eingesetzt. Die Herstellung der Überzugslösung ist relativ aufwendig. Wegen des Gehaltes an Säure hat der Überzug einen unangenehmen Geschmack. Entsprechende Filme lösen sich sowohl in künstlichem Magensaft als auch in Wasser in weniger als zwei Minuten.

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffe für darmsaftlösliche Arzneimelhüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

Im Beispiel werden entsprechende Mischpolymerisate bei 160 °C aufgeschmolzen und nach Zugabe von 6 Gew.-% Glycerinmonostearat gemischt. Die Mischung wird gebrochen und zu einem Pulver vermahlen. Das Pulver wird in die Vorkammer eines Spritzpreßwerkzeugs gefüllt und bei 170 °C unter einem Druck von 150 bar durch eine 0,5 mm weite Öffnung in den Formhohlraum gespritzt. Nach Abkühlung erhält man blasenfreie, leicht opake, dünnwandige Arzneimittelpkapseln. Besondere Maßnahmen zur Entfernung

niedrig siedender Bestandteile unmittelbar vor der Spritzgußverarbeitung sind nicht offenbart.

Aufgabe und Lösung

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein Verfahren bereitzustellen, daß es erlaubt, die bekannten (Meth)acrylat-Copolymere, die Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen enthalten, im Spritzgußverfahren zu verarbeiten. Auf diese Weise sollen Formkörper erhalten werden, die magensaftlösliche Eigenschaften aufweisen und hohen mechanischen Anforderungen genügen und daher z. B. als Kapseln (Steckkapseln), die als Behältnisse für pharmazeutische Wirkstoffe dienen, verwendet werden können.

Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

a) Aufschmelzen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt,

wobei das (Meth)acrylat-Copolymere in Mischung mit 1 bis 70 Gew.-% von einem Weichmacher und einem Trockenstellmittel im Verhältnis 1: 1 bis 1 : 20 vorliegt,

wobei mindestens 1 Gew.-% Weichmacher enthalten ist,

sowie 0,05 bis 5 Gew.-% eines Trennmittels enthalten sind und

zusätzlich weitere übliche Additive oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein pharmazeutischer Wirkstoff in der Mischung enthalten sein können und die

Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist

- b) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird
- c) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahren sind neue spritzgegossene Formkörper erhältlich, die Anforderungen hinsichtlich hoher mechanischer Festigkeit und hoher Temperaturstabilität genügen.

Ausführung der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß gliedert sich in die Verfahrensschritte a), b) und c).

Verfahrensschritt a)

Aufschmelzen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt, wobei das (Meth)acrylat-Copolymere in Mischung mit 1 bis 70 Gew.-% von einem Weichmacher und einem Trockenstellmittel im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 20, bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 10, besonders bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 4, wobei

mindestens 1 Gew.-% Weichmacher enthalten ist, 0,05 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 3 Gew.-% eines Trennmittels enthalten sind und zusätzlich weitere übliche Additive oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein pharmazeutischer Wirkstoff in der Mischung enthalten sein können und die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist.

Das Aufschmelzen des Copolymeren, das in Granulatform oder Pulverform vorliegt, erfolgt bevorzugt in einem Extruder bei einer Temperatur von 80 bis 250 °C

Das (Meth)acrylat-Copolymer

Das (Meth)acrylat-Copolymer setzt sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Ammoniumgruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt.

Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteile der C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100).

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden. Dies kann durch einfaches Brechen extudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die mittlere Teilchengröße kann bei Pulvern wie folgt bestimmt werden:

- Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen. Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf die Masse (Masseverteilung) sollen im Größenbereich von 1 - 40 µm bevorzugt zwischen 5 und 35, insbesondere zwischen 10 und 20 µm liegen.

- Eine gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.

Mischungen

Das (Meth)acrylat-Copolymere liegt in Mischung mit 1 bis 70 Gew.-% eines Weichmachers und eines Trockenstellmittels im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 20, bevorzugt 1 : 1 bis 1 : 10, besonders bevorzugt von 1 : 1 bis 1 : 4 vor. Gegebenenfalls kann die Mischung noch weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten z. B. in einem Anteil von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere, enthalten.

Zur Steuerung der Wirkstoffabgabe kann es im Einzelfall vorteilhaft sein, weitere Polymere zuzumischen. Der Anteil weiterer Polymere an der Mischung beträgt jedoch nicht mehr als 20 Gew.-%, bevorzugt höchstens 10 Gew.-%, insbesondere 0 - 5 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere, beträgt.

Beispiele für solche weiteren Polymere sind: Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, anionische (Meth)acrylat-Copolymere aus Methylmethacrylat und/oder Ethylacrylat und Methacrylsäure (EUDRAGIT® L 100, EUDRAGIT® S 100, EUDRAGIT® L 100-55). Anionische (Meth)acrylat-Copolymere aus Methylmethacrylat, Methylacrylat und Methacrylsäure, Carboxymethylcellulose-Salze, Hydroxypropylcellulose (HPMC), neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat (Trockensubstanz aus EUDRAGIT® NE 30 D), Copolymere aus Methylmethacrylat und Butylmethacrylat (PLASTOID® B) oder (Meth)acrylat Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen (EUDRAGIT® RL bzw. EUDRAGIT® RS).

Weiterhin können ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten sein, die sich bei Verarbeitungstemperatur nicht zersetzen.

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

Erfindungsgemäß können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, die die gewünschte therapeutische Wirkung im Sinne der obigen Definition erfüllen und eine ausreichende Stabilität sowie Penetrationsfähigkeit durch die Haut besitzen.

Wichtige Beispiele (Gruppen und Einzelsubstanzen) ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind folgende:

Analgetika,
Antiallergika, Antiarrhythmika
Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote,
Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika,
Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika,
Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer,
Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna),
Dermatika, Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und
Transportproteine,
Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel,
Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker,
Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren,
Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe,
Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine,
Wundbehandlungsmittel, Zytostatika.

Beispiele für zum Einfüllen in die Formkörper (Kapseln) oder auch für die Einarbeitung in die Formkörper geeignete Wirkstoffe sind: Ranitidin, Simvastatin, Enalapril, Fluoxetin, Amlodipin, Amoxicillin, Sertalin, Nifedipin, Ciprofloxacin, Acyclovir, Lovastatin, Epoetin, Paroxetin, Captopril, Nabumeton, Granisetron, Cimetidin, Ticarcillin, Triamteren, Hydrochlorothiazid, Verapamil, Paracetamol, Morphinderivate, Topotecan oder der pharmazeutisch verwendeten Salze.

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phtalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 35, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Trennmittel (Formtrennmittel)

Formtrennmittel müssen in einer Menge von von 0,05 Gew.-% bis 5, bevorzugt 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Copolymere hinzugefügt werden.

Im Gegensatz zu Trockenstellmitteln haben Formtrennmittel die Eigenschaft, die Klebkraft zwischen dem Formteilen und der Werkzeugoberfläche, in dem das Formteil hergestellt wird, zu reduzieren. Dadurch wird es möglich, Formteile herzustellen, die nicht zerbrochen und geometrisch nicht deformiert sind. Formtrennmittel sind meist teilverträglich oder unverträglich mit den Polymeren, in denen sie besonders wirksam sind. Durch die Teil- bzw

Unverträglichkeit tritt beim Einspritzgen der Schmelze in den Formhohlraum eine Migration in die Grenzfläche des Überganges zwischen Werkzeugwandung und Formteil auf.

Damit Formtrennmittel besonders vorteilhaft migrieren können, muss der Schmelzpunkt des Formtrennmittels 20°C bis 100°C unterhalb der Verarbeitungstemperatur des Polymeren liegen.

Beispiele für Trennmittel (Formtrennmittel) sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe: Hier sind z. B. Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

Niedrigsiedende Bestandteile

Das an sich bekannte (Meth)acrylat-Copolymer weist in seiner Handelsform praktisch immer einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% auf. Übliche Gehalte dieser Bestandteile liegen im Bereich von 0,7 bis 2,0 Gew.-%. Bei den niedrigsiedenden Bestandteilen handelt es sich in der Hauptsache um Wasser, das aus der Luftfeuchtigkeit aufgenommen wird.

Verfahrensschritt b)

Entgasen der Mischung bei Temperaturen von mindestens 120 °C, bevorzugt mindestens 150 °C und höchstens 250 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-%, bevorzugt höchstens 0,2 Gew.-%, besonders bevorzugt höchstens 0,1 Gew.-% gesenkt wird. Dadurch kann vermieden werden, daß es während des Spritzgußvorganges in Verfahrensschritt c) zu einer unerwünschten plötzlichen Ausgasung kommt, die zu Blasenbildung oder einem Aufschäumen innerhalb des entstehenden Formkörpers führen würde, der dann unbrauchbar wäre.

Da das (Meth)acrylat-Copolymeren eine Glasatemperatur im Bereich von 50 °C aufweist, können niedrigsiedende Bestandteile nicht durch einfaches Trocken bei erhöhter Temperatur entfernt werden, das das Copolymer dabei in ungewünschter Weise versintern oder verfilmen würde.

Deshalb wird der Entgasungsschritt b) bevorzugt durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einem Spritzgießwerkzeug mit vorgeschalteter Entgasungsöffnung ausgeführt.

Das durch Extrusionstrocknung in einem Extruder mit Entgasungszone erhaltene, entgaste Extrudat kann ohne weitere Verfahrensschritte zur Entfernung siedersiedende Bestandteile unmittelbar auf die Spritzgießmaschine gegeben und direkt zu Formkörpern verarbeitet werden.

Beim Entgasen auf einer Spritzgießanlage mit vorhandener Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt die Entgasung vor dem Einpressen der Kunststoffschmelze in die Spritzgießform mittels der genannten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder.

Verfahrensschritt c)

Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C, bevorzugt mindestens 12 °C, besonders bevorzugt mindestens 15 °C, insbesondere mindestens 25 °C oder sogar mindestens 35 °C unterhalb der Glastemperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

Die thermoplastische Verarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise mittels einer Spritzgußmaschine bei Temperaturen im Bereich von 80 bis 220 °C, insbesondere zwischen 120 °C und 160°C und bei Drücken von 60 bis 400bar, bevorzugt 80bar bis 120bar.

Die Formtemperatur liegt bei Glastemperaturen der eingesetzten (Meth)acrylat-Copolymeren in Bereich von z. B. 40°C bis 80°C entsprechend niedriger z. B. bei höchstens 30 oder höchstens 20 °C, so daß das Copolymer bereits nach kurzer Zeit nach dem Einspritzvorgang in der Form erstarrt und der fertige Formkörper entnommen bzw. entformt werden kann.

Die Formkörper können aus der Formhöhle des Spritzgießwerkzeuges ohne Bruch entformt werden und weisen eine gleichmäßige, kompakte einwandfreie Oberfläche auf. Der Formkörper zeichnet sich durch mechanische Belastbarkeit bzw. Elastizität und Bruchfestigkeit aus.

Er weist insbesondere eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 gemessen an Probekörpern von mindestens 1,0 KJ/m², bevorzugt von mindestens 1,5 KJ/m², besonders bevorzugt von mindestens 2,0 KJ/m² auf.

Die Wärmeformbeständigkeit VST (A10), gemessen an Probekörpern nach ISO 306 liegt in etwa zwischen 30°C und 60°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Formkörper können z. B. die Form einer Kapsel, den Teil einer Kapsel, z. B. einer Kapselhälfte, oder einer Steckkapsel aufweisen, die als Behältnis für einen pharmazeutischen Wirkstoff dient. Es können z. B. in Bindemitteln enthaltene Wirkstoffe in Form von Pellets eingefüllt werden und hiernach werden die beiden Kapselteile durch Kleben, Verschweißen durch Laser, Ultraschall bzw. Mikrowellen oder mittels Schnappverbindung zusammengefügt.

Nach diesem Verfahren können erfindungsgemäß auch Kapseln aus unterschiedlichem Material (z.B. Gelatine, anhydrolysierte Stärke, HPMC oder andere Methacrylate) miteinander kombiniert werden. Der Formkörper kann somit auch Teil einer Dosiereinheit sein.

Auch andere Formen, wie Tabletten- oder Linsengeometrien sind möglich. Hierbei enthält der Compound, der für das Spritzgießen zum Einsatz kommt bereits den pharmazeutischen Wirkstoff. In der endgültigen Form liegt der Wirkstoff möglichst gleichmäßig verteilt in kristalliner (Solid Dispersion) oder gelöster Form (Solid Solution) vor.

BEISPIELE

Beispiel 1: Magensaftlöslicher Formkörper / Entgasung im Extruder

Auf einem Doppelschneckenextruder (Leistritz LMS 30.34) wurde ein erfindungsgemäße Mischung (Compound) hergestellt.

Über eine gravimetrische Dosiereinrichtung wurde in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders 10 kg Granulat ein Methacrylat-Copolymer aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat (EUDRAGIT® E100) pro h zudosiert. Über eine weitere gravimetrische Dosiereinrichtung wurde zusätzlich kontinuierlich in die Einzugszone des Doppelschneckenextruders 20 Gew.-% Talkum (Trockenstellmittel) sowie 0,25 Gew.-% Stearylalkohol (Formtrennmittel) zudosiert.

Mit einer Schneckendrehzahl von 120 U/min wurde die Komponenten in den Extruder eingezogen, dass Polymere plastifiziert und das Talkum homogen in die Schmelze eingemischt. Die eingestellte Schmelzetemperatur betrug 160°C. Nach einer Länge von 50% der Gesamtlänge des Doppelschneckenextruders ist in der Zylinderwandung eine Öffnung eingebracht, über die mittels einer Membranpumpe Triethylcitrat in einer Menge von 5 Gew.-% bezogen auf die Polymermenge zugepumpt wird. Nach einer Mischzone für die Homogenisierung der Mischung ist im Schneckenzyylinder eine Entgasungsöffnung eingebracht, die eine Öffnung zur Umgebung aufweist. Es kann beobachtet werden, dass aus der Entgasungszone Dampf austritt.

Mittels einer Düse wurden vier Stränge aus dem Extruder abgeformt, über ein gekühltes Blech abgezogen und zu Granulat geschnitten. An erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt (bestimmt nach K. Fischer) mit 0,05% ermittelt. Eine Überprüfung des nicht extrudierten Ausgangsgranulats ergab 0,94% Wasser.

Zur Verbesserung der Reiselbarkeit und Reduzierung der Klebrigkeit wurde das Granulat nach Zusatz von 0,05% Talkum in einer Mischtrommel intensiv gemischt, so dass die Granulatkörner eine gepuderte Oberfläche aufwiesen.

Spritzgießverarbeitung des erhaltenen Granulats:

Die erhaltene Mischung (Compound) wurde in den Trichter einer Spritzgießmaschine (Arburg Allrounder 221-55-250) gegeben und Formkörper spritzgegossen.

An der Spritzgießmaschine wurden folgende Temperaturen eingestellt:
Zone 1 (Einzugszone): 70°C, Zone 2: 120°C Zone 3: 160°C Zone 4: 160°C
Zone 5 (Düse): 130°C. Einspritzdruck 60 bar, Nachdruck: 50 bar, Staudruck 5bar. Werkzeugtemperatur: 17°C

Als Formkörper wurde ein Plättchen 60 x 45 x 1mm spritzgegossen.
Es konnten Plättchen frei von Schlieren mit einwandfreier glatter Oberfläche hergestellt werden. Die Plättchen ließen sich problemlos entformen und sind geometriestabil.

Beispiel 2: (Vergleichsbeispiel)

Wie in Beispiel 1 beschrieben wurde ein Compound hergestellt, wobei die Entgasungsöffnung am Ende des Extruders verschlossen wurde.
Am aus dem Extruder erhaltenen Granulat wurde ein Feuchtegehalt von 0,63% bestimmt.

Das Granulat wurde wie in Beispiel 1 auf die Spritzgießmaschine gegeben und unter Beibehaltung der Parametereinstellung verarbeitet.

Die erhaltenen Formkörper zeigten Schlieren und Oberflächenfehler und entsprechen nicht den Anforderungen.

Nach Herstellung von 7 Formkörpern traten Probleme mit dem Granulateinzug auf der Spritzgießmaschine auf. Es konnte festgestellt werden, dass im Einzugsbereich der Schnecke sich kondensierte Feuchtigkeit angesammelt hatte, die zum Zusammenbrechen der Feststoffförderung führte.

Beispiel 3: (Vergleichsbeispiel / ohne Trockenstellmittel)

Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben, eine Mischung lediglich unter Zusatz von 0,25 Gew-% Stearylalkohol aber ohne Trockenstellmittel hergestellt. Das erhaltene Granulat wurde wie in Beispiel 1 beschrieben auf die Spritzgießmaschine gegeben und verarbeitet. Es war nicht möglich, ein Formteil herzustellen. Das Plättchen klebt im Spritzgießwerkzeug und kann nicht entformt werden.

Beispiel 4: Entgasung auf einer Spritzgießmaschine

Eine wie unter Beispiel 1 beschriebene Mischung (Compound) wurde hergestellt, wobei die Entgasungsöffnung verschlossen war. Am erhaltenen Granulat wurde der Feuchtegehalt nach K. Fischer mit 0,57 % ermittelt. An der Spritzgußmaschine wurde die Spritzgießeinheit gegen eine Einheit mit einer Entgasungsöffnung im Schneckenzyylinder ausgetauscht. Das Granulat konnte problemlos zu Formkörpern verarbeitet werden.

Beispiel 5:

Es wurde eine Mischung wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt. Auf einer Spritzgußmaschine (Modell Boy micro 22) wurden mit einem Spritzgießwerkzeug für Kapseln mit einer Länge von 16 mm, einen mittleren Außendurchmesser von 6,8 mm, der sich zum geschlossenen Ende hin auf 4mm verjüngt und eine Wandstärke von 0,6 mm spritzgegossen.

Nach dem Einspritzen der Schmelze und einer Nachdruckzeit von 6 Sekunden wurde nach einer Kühlzeit von 18 Sekunden das Werkzeug geöffnet und die Kapseln entformt. Die Kapseln konnten ohne Bruch aus dem Werkzeug entformt werden. Es wurden mechanisch stabile, opake bis weißlich gefärbte Kapseln erhalten.

Prüfung der Magensaftlöslichkeit der hergestellten Kapseln

Die hergestellten Kapseln wurden gemäß Pharm. Eur in einem Paddle Gerät mit einer Drehzahl von 100/min hinsichtlich Lösungsverhalten geprüft. In künstlichem Magensaft (0,1 n Salzsäure, pH 1,2) löst sich die Kapsel nach 2

Stunden auf, in demineralisiertem Wasser war nur eine leicht Quellung verbunden mit einer weißlichen Trübung zu beobachten, während in Phosphatpuffer pH 7,5 nach 2 Stunden keine Veränderung festzustellen war.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Formkörpern mittels Spritzguß

mit den Verfahrensschritten

- a) Aufschmelzen eines (Meth)acrylat-Copolymeren, das sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammensetzt,

wobei das (Meth)acrylat-Copolymere in Mischung mit 1 bis 70 Gew.-% von einem Weichmacher und einem Trockenstellmittel im Verhältnis 1: 1 bis 1 : 20 vorliegt,

wobei mindestens 1 Gew.-% Weichmacher enthalten ist,

sowie 0,05 bis 5 Gew.-% eines Trennmittels enthalten sind und

zusätzlich weitere übliche Additive oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein pharmazeutischer Wirkstoff in der Mischung enthalten sein können und die Mischung vor dem Aufschmelzen einen Gehalt an niedrigsiedenden Bestandteilen mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C von über 0,5 Gew.-% aufweist,

- b) Entgasen der Mischung im thermoplastischen Zustand bei Temperaturen von mindestens 120 °C, wodurch der Gehalt der niedrigsiedenden Bestandteile mit einem Dampfdruck von mindestens 1,9 bar bei 120°C auf höchstens 0,5 Gew.-% gesenkt wird

- c) Einspritzen der aufgeschmolzenen und entgasten Mischung in den Formhohlraum eines Spritzgießwerkzeugs, wobei der Formhohlraum eine

Temperatur aufweist, die mindestens 10 °C unterhalb der Glas temperatur des (Meth)acrylat-Copolymeren liegt, Abkühlen der Schmelzemischung und Entnahme des erhaltenen Formkörpers aus der Form.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Entgasungsschritt b) durch Extrusionstrocknung mittels eines Extruders mit Entgasungszone oder mittels einer Spritzgießanlage mit einer, dem Spritzgießwerkzeug vorgeschalteten Entgasungsöffnung im Spritzgießzylinder erfolgt.
3. Spritzgegossener Formkörper herstellbar in einem Verfahren nach Anspruch 1 oder 2.
4. Formkörper nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Schlagzähigkeit nach ISO 179 von mindestens 1,5 KJ/m² aufweist.
5. Formkörper nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Kapsel, den Teil einer Kapsel oder den Teil einer Dosiereinheit handelt.
6. Formkörper nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß er einen pharmazeutischen Wirkstoffe enthält.
7. Verwendung eines Formkörpers nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 6 als Behältnis oder als Träger für einen pharmazeutischen Wirkstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/EP 00/11922

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/48 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 1 298 084 A (E.R.A.S.M.E.; CLAUDE R) 29 November 1972 (1972-11-29) Seite 3, Beispiel 4, Zeile 107-118 ---	1-7
Y	GB 1 355 324 A (MIDY SA; CLAUDE R) 5 June 1974 (1974-06-05) example 1 ---	1-7
A	EP 0 704 207 A (ROEHM GMBH) 3 April 1996 (1996-04-03) cited in the application examples 7-9 ---	1-7
A	EP 0 727 205 A (ROEHM GMBH) 21 August 1996 (1996-08-21) column 3, line 10 -column 3, line 28 column 9, line 56 -column 10, line 21 -----	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2001

Date of mailing of the international search report

07/03/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/JP 00/11922

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1298084	A	29-11-1972	BE 743526 A	28-05-1970
			CA 946281 A	30-04-1974
			CH 506288 A	30-04-1971
			DE 1965584 A	23-07-1970
			FR 1605150 A	16-03-1973
			IT 1044195 B	20-03-1980
			JP 48031887 B	02-10-1973
			NL 6919520 A	02-07-1970
			SE 362011 B	26-11-1973
			SU 396859 A	29-08-1973
GB 1355324	A	05-06-1974	FR 2135021 A	15-12-1972
			FR 2100561 A	24-03-1972
			BE 770162 A	01-12-1971
			CA 944689 A	02-04-1974
			CH 540046 A	15-08-1973
			DE 2137213 A	16-03-1972
			IT 1044956 B	21-04-1980
EP 0704207	A	03-04-1996	NL 7110361 A	01-02-1972
			DE 9414065 U	03-11-1994
			CZ 9502235 A	13-03-1996
			HU 75239 A	28-05-1997
			JP 8073378 A	19-03-1996
			SK 106295 A	08-01-1997
EP 0727205	A	21-08-1996	US 5705189 A	06-01-1998
			DE 29502547 U	30-03-1995
			JP 8245422 A	24-09-1996

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 00/11922

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/48 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GB 1 298 084 A (E.R.A.S.M.E.; CLAUDE R) 29. November 1972 (1972-11-29) Seite 3, Beispiel 4, Zeile 107-118 ---	1-7
Y	GB 1 355 324 A (MIDY SA; CLAUDE R) 5. Juni 1974 (1974-06-05) Beispiel 1 ---	1-7
A	EP 0 704 207 A (ROEHM GMBH) 3. April 1996 (1996-04-03) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 7-9 ---	1-7
A	EP 0 727 205 A (ROEHM GMBH) 21. August 1996 (1996-08-21) Spalte 3, Zeile 10 - Spalte 3, Zeile 28 Spalte 9, Zeile 56 - Spalte 10, Zeile 21 -----	1-7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Borst, M

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Inte Aktenzeichen

PCT/EP 00/11922

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1298084 A	29-11-1972	BE 743526 A	28-05-1970
		CA 946281 A	30-04-1974
		CH 506288 A	30-04-1971
		DE 1965584 A	23-07-1970
		FR 1605150 A	16-03-1973
		IT 1044195 B	20-03-1980
		JP 48031887 B	02-10-1973
		NL 6919520 A	02-07-1970
		SE 362011 B	26-11-1973
		SU 396859 A	29-08-1973
GB 1355324 A	05-06-1974	FR 2135021 A	15-12-1972
		FR 2100561 A	24-03-1972
		BE 770162 A	01-12-1971
		CA 944689 A	02-04-1974
		CH 540046 A	15-08-1973
		DE 2137213 A	16-03-1972
		IT 1044956 B	21-04-1980
		NL 7110361 A	01-02-1972
EP 0704207 A	03-04-1996	DE 9414065 U	03-11-1994
		CZ 9502235 A	13-03-1996
		HU 75239 A	28-05-1997
		JP 8073378 A	19-03-1996
		SK 106295 A	08-01-1997
		US 5705189 A	06-01-1998
EP 0727205 A	21-08-1996	DE 29502547 U	30-03-1995
		JP 8245422 A	24-09-1996

THIS PAGE BLANK (USPTO)